

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**Terapêutica anti-reabsortiva, implantologia e osteonecrose  
dos maxilares**

**Rita Sofia Ezequiel Passareco Ribeiro Pinguinhas**

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2015

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**Terapêutica anti-reabsortiva, implantologia e osteonecrose  
dos maxilares**

**Rita Sofia Ezequiel Passareco Ribeiro Pinguinhas**

Dissertação Orientada pelo Metre André Chen

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2015



## **Agradecimentos**

A concretização desta dissertação foi possível graças a um conjunto de pessoas a quem gostaria de dirigir o meu agradecimento.

Ao Dr. André Chen pela orientação científica e disponibilidade durante este processo.

Aos meus pais, porque grande parte do que sou hoje devo-o a eles e o seu apoio incondicional permitiu-me concluir esta etapa da minha vida.

Aos meus irmãos, por serem os companheiros e amigos de sempre.

Aos meus amigos, porque não seria a mesma coisa se este percurso académico não fosse intercalado com alturas de diversão e convívio, que trazem a descontração necessária para continuar.

Ao João, por nunca duvidar das minhas capacidades e por me ter acompanhado como mais ninguém durante este meu percurso académico.

## **Glossário de Abreviaturas**

AAOMS – *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ASBMR – *American Society for Bone and Mineral Research*

BFF – Bisfosfonatos

IV – Intravenoso

LLLT - Terapia de laser de baixo nível

ONM – Osteonecrose dos maxilares

ONMRB – Osteonecrose dos maxilares relacionado com bisfosfonatos

ONMRM – Osteonecrose dos maxilares relacionada com a medicação

PRFC – Plasma rico em fatores de crescimento

RANK – Recetor ativador do fator nuclear KB

RANKL – Ligando do recetor ativador do fator nuclear KB

## Resumo

**Introdução:** A rápida expansão de indicações para o uso de bisfosfontaos (BFF) tem resultado na sua utilização de forma generalizada em várias áreas médicas. O desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares tem sido associado ao uso de BFF e do denosumab, anticorpo monoclonal contra o ligando do recetor ativador do fator nuclear KB. A cirurgia dentoalveolar está incluída no grupo de fatores de risco para o aparecimento destas lesões.

**Objetivo:** Responder à seguinte questão: Qual o risco associado às extrações dentárias ou à colocação de implantes para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes a sob terapêutica anti-reabsortiva?

**Materiais e métodos:** Foi efetuada uma pesquisa da literatura com recurso às bases de dados *Cochrane* e *MEDLINE (PubMed)*.

**Resultados e discussão:** De acordo com os artigos incluídos nesta revisão narrativa, o risco de osteonecrose dos maxilares associado à realização de extrações varia consoante a via de administração e duração de exposição aos BFF, estando aumentado em BFF intravenosos e com aumento do tempo de exposição. A maioria dos estudos incluídos apresenta um número reduzido de casos associados com pacientes sujeitos a extrações dentárias. No que diz respeito à colocação de implantes a maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares reportados estão associados a pacientes a tomar BFF orais.

**Conclusão:** A colocação de implantes está contra indicada em pacientes a receber BFF intravenosos, em especial em pacientes oncológicos. A mesma é considerada segura no caso de pacientes a tomar BFF orais. A taxa de sobrevivência dos implantes não é influenciada pela toma de BFF orais. No caso das extrações dentárias, estas devem também ser evitada em pacientes a receber tratamento com BFF intravenosos, em especial em pacientes oncológicos. O contrário se passa para os pacientes a tomar BFF para o tratamento da osteoporose.

**Palavras-chave:** bisfosfonatos, denosumab, extração dentária, fatores de risco, implantes dentários, osteonecrose dos maxilares

## **Abstract**

**Introduction:** The rapid expansion of indications for bisphosphonates (BFF) has resulted in their widespread use across many medical disciplines. Osteonecrosis of the jaw development has been associated with the use of BFF and anti-receptor activated nuclear factor KB ligand monoclonal antibody, denosumab. Dentoalveolar surgery is included in the risk factors responsible for the development of these lesions.

**Purpose:** Answer the following question: What is the risk associated with tooth extraction or dental implant placement for the development of osteonecrosis of the jaw in patients under antiresorptive therapy?

**Materials and Methods:** A literature search was performed using the Cochrane and MEDLINE (Pubmed) databases.

**Results and discussion:** According to the articles included in this review, the risk of osteonecrosis of the jaws associated with performing extractions changes depending on the route of administration and duration of exposure to BFF, being increased by intravenous BFF and with increased exposure time. Most of the included studies reported a small number of cases associated with patients undergoing dental extractions. With regard to dental implants placement most reported cases of osteonecrosis of jaws are associated with patients taking oral BFF.

**Conclusion:** Dental implants placement is contraindicated in patients receiving intravenous BFF, particularly in cancer patients. The same is considered safe for patients taking oral BFF. The implant survival rate is not influenced by taking oral BFF. Performing tooth extraction must also be avoided in patients receiving treatment with intravenous BFF, particularly in cancer patients. The opposite happens for patients taking BFF for the treatment of osteoporosis.

**Keywords:** bisphosphonates, denosumab, tooth extraction, risk factors, dental implants, osteonecrosis of the jaw

## Índice

Introdução .....	1
Objetivo .....	5
Materiais e Métodos .....	6
Resultados.....	7
Discussão .....	12
I.    Extrações dentárias .....	12
Extração dentária como fator de risco .....	12
Técnicas cirúrgicas e protocolos propostos .....	15
Estratégias de prevenção .....	18
II.   Implantes dentários .....	20
III.  Denosumab e risco de osteonecrose dos maxilares .....	23
IV.  Vieses e Limitações: .....	25
Conclusão .....	26
Bibliografia.....	27



## Introdução

Os Bisfosfonatos (BFF) são análogos do pirofosfato inorgânico, um inibidor endógeno da calcificação dos tecidos moles e regulador da mineralização óssea encontrado em fluídos corporais como o plasma, urina e fluído sinovial. O pirofosfato é composto por dois grupos fosfatos ligados por um átomo de oxigênio (P-O-P) e os BFF apresentam uma estrutura semelhante, mas com um átomo de carbono em vez do de oxigênio a unir os dois átomos de fosfato (P-C-P). (Lewiecki, 2011) Assim, enquanto o pirofosfato é facilmente dissociado por hidrólise, os BFF são resistentes a esse processo. (Sigua-Rodriguez, et al., 2014) Adicionalmente, são também resistentes aos efeitos da enzima pirofosfatase em meio celular. Duas cadeias covalentes secundárias (R1 e R2), que podem conter diferentes átomos como carbono, oxigênio, cloro, enxofre e nitrogênio, estão ligadas ao átomo central de carbono. (Badel, et al., 2013)

Os BFF apresentam um longo período de retenção no osso. (Siddiqi, et al., 2009) A farmacologia dos BFF é caracterizada por uma deposição altamente seletiva no osso devido a uma interação de alta afinidade entre a estrutura molecular dos BFF e os cristais de hidroxiapatite. Uma vez depositado no osso, quantidades muito reduzidas de BFF são libertadas para a circulação durante a renovação óssea. Como resultado, a semi-vida dos BFF no osso está estimada em anos. (Madrid & Sanz, 2009)

O mecanismo de ação dos BFF inclui alterações no ciclo celular dos osteoclastos, como a indução da apoptose dos mesmos, ainda que outros efeitos tenham sido descritos – efeitos anti-invasivos, anti-angiogênicos e anti-migratórios. (Madrid & Sanz, 2009)

Existem dois tipos principais de BFF: bisfosfonatos que contêm nitrogênio e os que não contêm nitrogênio. Os BFF menos potentes, os que não contêm nitrogênio (etidronato, clodronato, tiludronato), induzem a morte de células osteoclásticas pela formação de metabolitos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP), análogos dos bisfosfonatos, que interferem com as enzimas metabólicas intracelulares. Por outro lado, os BFF mais potentes, que contêm nitrogênio (alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato, zolendronato), inibem a síntese da farnesil pirofosfatase e bloqueiam a via do mevalonato nos osteoclastos. (Siddiqi, et al., 2009) Este grupo de BFF foi criado pela introdução de nitrogênio na estrutura molecular, que aumenta a afinidade dos BFF para o tecido ósseo e sua atividade anti-reabsortiva. (Badel, et al., 2013)

Outra forma de classificação dos BFF é de acordo com a via de administração. Estes fármacos podem ser administrados por via oral (ex. alendronato) ou via intravenosa (IV) (ex. zoledronato). (Madrid & Sanz, 2009)

Os BFF suprimem a atividade osteoclástica, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a densidade óssea. (Sigua-Rodriguez, et al., 2014). Estes fármacos são considerados uma terapêutica de primeira escolha em doenças que afetem o metabolismo ósseo, como a osteoporose e a doença de Paget, assim como em tumores malignos como o mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e outros com metástases ósseas, como no cancro da próstata e da mama. (Madrid & Sanz, 2009)

A osteoporose é controlada eficazmente com BFF, que conseguem prevenir complicações esqueléticas de forma significativa, em particular fraturas. (Otto, et al., 2011) O uso de BFF IV é *standard* para o cuidado de pacientes oncológicos no tratamento de hipercalcemia maligna, assim como na prevenção de eventos relacionados com o esqueleto e na redução da dor em pacientes com lesões osteolíticas. (Madrid, et al., 2010)

Assim, a rápida expansão de indicações para os BFF tem resultado numa utilização generalizada destes em muitas áreas médicas, incluindo principalmente oncologia, reumatologia e endocrinologia. (Siddiqi, et al., 2009)

Vários efeitos adversos têm sido associados aos BFF, podendo estes ser divididos num grupo não relacionado com o esqueleto, que inclui efeitos como intolerância gastrointestinal, toxicidade renal, hipocalcemia e reação de fase aguda, consistindo esta última em sintomas gripais transitórios. Por outro lado, têm também demonstrado efeitos relacionados com o esqueleto como fraturas atípicas do fémur, comprometimento da cicatrização de fraturas e osteonecrose dos maxilares (ONM). (Lewiecki, 2011)

Desde 2003, numerosos relatos têm destacado os efeitos adversos desta classe de agentes, incluindo o desenvolvimento de ONM em pacientes tratados com BFF orais e IV. (Ruggiero SL, 2009)

Em 2009, numa atualização do *position paper* anterior, publicado em 2007, a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) definiu os seguintes critérios para o diagnóstico de Osteonecrose dos maxilares relacionado com bisfosfonatos (ONMRB): 1. Tratamento atual ou prévio com BFF; 2. Osso exposto na região maxilofacial que persiste há mais de oito semanas e 3. Sem história de radioterapia nos maxilares. (Ruggiero, et al., 2009)

Entretanto, em 2014, o comité da AAOMS recomendou a mudança da nomenclatura de ONMRB, em favor do termo Osteonecrose dos maxilares relacionada

com medicação (ONMRM), justificando esta alteração como forma de acomodar o número crescente de casos envolvendo a maxila e a mandíbula associado com outras terapêuticas antireabsortivas e antiangiogénicas. Assim, segundo a AAOMS, pacientes com as seguintes características devem ser consideradas como tendo ONMRM: 1. Tratamento atual ou prévio com agentes antireabsortivos ou antiangiogénicos; 2. Osso exposto ou osso que possa ser sondado através de fístula intra ou extra oral na região maxilofacial, que persiste há mais de oito semanas e 3. Sem história de radioterapia nos maxilares ou doença metastática óbvia nos maxilares. (Ruggiero, et al., 2014)

O desenvolvimento de ONM tem sido associado ao uso de BFF e ao do anticorpo monoclonal contra o ligando do recetor ativador do fator nuclear KB (RANKL), denosumab. (Uyanne, et al., 2014)

Entre muitas hormonas e fatores de crescimento que afetam a perda óssea, uma via importante inclui o RANKL, que se liga ao recetor ativador do fator nuclear-KB (RANK), sendo este último expresso pelos osteoclastos. Denosumab, um inibidor do RANKL, é um anticorpo humano monoclonal (imunoglobulina G<sub>2</sub>) que se liga com alta especificidade ao RANKL, prevenindo a ligação deste ao RANK. A inibição do RANKL e a resultante inatividade dos osteoclastos pode ajudar a obter um melhor equilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação, resultando num aumento da massa óssea. (Sutton & Riche, 2012)

O denosumab foi aprovado pela *US Food and Drug Administration* para o tratamento de osteoporose e de eventos relacionados com o esqueleto em pacientes com cancro. Este fármaco apresenta várias vantagens em relação aos BFF, incluindo uma melhor tolerabilidade, facilidade de injeções subcutâneas e diminuição da nefrotoxicidade. Apresenta ainda um tempo de semi-vida menor, sendo por isso reversível. (Uyanne, et al., 2014)

A patogénese exata da ONMRM permanece por esclarecer, no entanto, várias hipóteses têm sido propostas para explicar a etiologia do processo subjacente a esta entidade. Uma das hipóteses mais populares e mais pesquisada centra-se na inibição da função dos osteoclastos associada com estes agentes. Pensa-se que a supressão da remodelação óssea mediada pelos BFF tenha um efeito maior nos maxilares, onde a taxa de remodelação óssea é maior do que em outras localizações do esqueleto. Esta hipótese é suportada pelo facto de outros inibidores dos osteoclastos (não bisfosfonatos) poderem estar associados com osteonecrose. (Ruggiero SL, 2013)

Defeitos na angiogénese têm também sido considerados como mecanismos da osteonecrose dos maxilares. (Ruggiero SL, 2013) O papel da vascularização tem sido principalmente apoiado por estudos que mostram as propriedades anti-angiogénicas dos BFF.

A infeção é uma outra hipótese proposta para a patofisiologia da ONMRM, com base no facto de numerosas bactérias terem sido encontradas em pacientes com estas lesões, havendo uma presença em quase todos os casos de *Actinomyces*. (Allen & Burr, 2009)

Tem sido também sugerido que os tecidos moles da mucosa oral podem ter um papel significativo, tendo sido proposto que os BFF têm efeitos tóxicos diretos no epitélio oral e que inibem a cicatrização normal de lesões nos tecidos moles. (Allen & Burr, 2009) A toxicidade para os tecidos moles pode ser um mediador da ONMRM por toxicidade dos BFF relativamente a diferentes tipos de células, incluindo o tecido mucoso. Tem sido argumentado que a acumulação localizada de BFF pode, em combinação com outras terapêuticas oncológicas, levar à lesão da mucosa seguida de exposição óssea e consequentemente ONMRM. (Otto, et al., 2011)

Existe crescente evidência que apoia a hipótese de que os BFF com nitrogénio são capazes de influenciar o sistema imunitário pela modulação tanto da resposta inata como adaptativa. É provável que a imunossupressão contribua para o aumento da suscetibilidade para ONMRM, uma vez que muitos dos pacientes tratados com BFF IV estão também a tomar fármacos imunossupressores, podendo portanto ter algum grau de comprometimento imunitário. (Uyanne, et al., 2014)

Todas as hipóteses podem ter um papel na patogénese da ONMRM, no entanto, nenhuma delas consegue explicar porquê os ossos maxilares o alvo exclusivo. (Otto, et al., 2011) O envolvimento aparentemente seletivo da maxila e da mandíbula pode ser um reflexo do ambiente único da cavidade oral. Tipicamente, a cicatrização de uma ferida aberta (ex. alvéolo pós-extração), na presença de uma microflora oral normal, ocorre rapidamente e sem complicação. No entanto, quando o potencial de cicatrização da mandíbula ou maxila é comprometido, quer por radiação ou outros agentes ou por processos patológicos, então, pequenas lesões ou doenças nessas localizações aumentam o risco para osteonecrose e possível osteomielite secundária. Para além disso, os BFF são preferencialmente depositados em ossos com taxas de renovação elevadas. Dado que a maxila e mandíbula são locais de remodelação óssea significativa, é possível que os níveis de BFF nos maxilares sejam seletivamente elevados. Esta hipótese pode ter maior

significância considerando que em locais de cirurgia dentoalveolar a taxa de renovação local pode estar aumentada até 400% por ano. (Ruggiero SL, 2009)

Várias fatores de risco têm sido apontados para o desenvolvimento de ONMRM, incluindo o tempo de exposição ao fármaco, via de administração intravenosa, quimioterapia, doença periodontal, ser fumador, toma de glucocorticoides e diabetes mellitus. O trauma dentário, como a extração dentária ou cirurgia dento-alveolar prévia, é o fator precipitante mais comum, ainda que tenham sido reportados casos de desenvolvimento espontâneo de ONM. (Madrid & Sanz, 2009)

A AAOMS subdividiu os possíveis fatores de risco em quatro grupos principais: fatores relacionados com a medicação, fatores demográficos e sistêmicos, fatores genéticos e fatores locais. A cirurgia dentoalveolar encontra-se incluída neste último grupo. (Ruggiero, et al., 2014)

## **Objetivo**

O objetivo desta revisão narrativa é responder à seguinte questão PICOS:

P: Pacientes a fazer terapêutica anti-reabsortiva

I: Extração dentária ou Colocação de implantes

C: Sem trauma dento-alveolar

O: Osteonecrose dos maxilares

S: Revisão narrativa

Qual o risco associado às extrações dentárias ou à colocação de implantes para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes a sob terapêutica anti-reabsortiva?

## **Materiais e Métodos**

Foi efetuada uma pesquisa de evidência científica com recurso à base de dados secundária *Cochrane* ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) com as seguintes palavras-chave: *bisphosphonate, tooth extraction, dental extraction* e *dental implants*, tendo sido obtidos 14 resultados dos quais foram incluídos 2.

A pesquisa foi então conduzida através da base de dados primária *MEDLINE* (*PubMed* - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Uma combinação das seguintes palavras-chave foi utilizada durante a pesquisa, com recurso a conectores booleanos: *bisphosphonate, denosumab, osteonecrosis of the jaw, tooth extraction, dental extraction* e *dental implants*. Desta pesquisa resultaram 661 resultados, dos quais numa primeira fase foram pré-selecionados 101 com base no título e resumo. Uma vez que a literatura de elevada evidência disponível sobre o tema é escassa, nesta etapa, não foi estabelecido nenhum critério de exclusão com base no tipo de estudo. Apenas foram incluídos artigos na língua inglesa e portuguesa. Não foram colocados limites temporais na pesquisa.

Numa segunda etapa, os artigos previamente selecionados foram lidos integralmente e classificados segundo o tipo de desenho do estudo. Os artigos classificados como revisão sistemática, ensaio clínico aleatorizado e controlado (RCT), coorte e casos-controlo foram submetidos a análise com recurso às fichas *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP). Foram excluídas revisões da literatura e estudos onde os pacientes tivessem sido sujeitos a radioterapia de cabeça e de pescoço.

Após a análise de todos os artigos obtidos, 32 artigos foram incluídos na apresentação de resultados e discussão desta revisão narrativa

## Resultados

Os artigos incluídos foram divididos em subtemas principais de forma a responder à questão proposta: num grupo foram incluídos os estudos onde eram descritos casos de ONMRB relacionado com extrações dentárias; outro no qual eram descritos casos de ONMRB relacionado com a colocação de implantes dentários; e por último, artigos referentes a casos de ONM associados a outras terapêuticas anti-reabsortivas (não-bisfosfonatos).

Os detalhes considerados importantes retirados dos estudos que relatam casos de ONMRB relacionados com as extrações dentárias estão sumariados na tabela 1. O mesmo se passa na tabela 2, neste caso no que diz respeito aos dados dos artigos de casos de ONMRB relacionados com implantes. Na tabela 3 encontram-se as informações retirados dos artigos que relataram as taxas de sucesso de implantes dentários em pacientes a tomar BFF.

Para além dos estudos mencionados nas tabelas, foram incluídos dois cuja análise dos resultados abrangia outros fatores para além das extrações dentárias. (Kyrgidis, et al., 2008) (Vahtsevanos, et al., 2009) Três estudos em animais foram também incluídos. (Abtahi, et al., 2013) (Kobayashi, et al., 2010) (Tsetsenekou, et al., 2012)

Os artigos incluídos que abordam outras terapêuticas anti-reabsortivas centram-se no estudo do risco de ONM relacionada com o denosumab. (Boquete-Castro, et al., 2015) (Peddi, et al., 2013) (Qi, et al., 2014)

Para efeitos de discussão foram ainda incluídos dois artigos de recomendações por comités de especialistas, um da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (Ruggiero, et al., 2014) e outro da *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) (Khan, et al., 2015).

**Tabela 1.** Estudos que descrevem casos de ONMRB após extração dentária

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Via de administração BFF/ Fármaco	Duração da exposição aos BFF	Média/Intervalo de Idades	Nº pacientes teste/grupo controle	Nº extrações grupo teste/grupo controle	Nº casos ONM	Níveis de evidência OCEBM *
Regev E 2008	Prospetivo	IV/ Zoledronato ou pamidronato e Oral/ Alendronato ou risedronato	Não disponível para todos os pacientes	59,9	10/NA	15/NA	0	--
Lodi G 2010	Prospetivo	IV/ Zoledronato; pamidronato ou clodronato	17,5 meses	68,2 (44-83)	23/NA	31/NA	0	--
Saia G 2010	Prospetivo	IV/Zoledronato; Pamidronato ou Neridronato e Oral/Risedronato	≥ 3 anos para BFF oral; IV – NR	65	60/NA	185/NA	5	--
Ferlito S 2011	Série de Casos	IV/ Zoledronato	16,2 ± 3,2 meses	56,4	43/NA	102/NA	0	4
Mozzati M 2012	RCT	IV/ Zoledronato	NR	44-83	91/85	275/267	5 (grupo controle)	2
Yamazaki T 2012	Coorte (retrospectivo)	IV e Oral	13,5 meses (casos ONM); 7,5 meses (sem ONM)	66 (grupo teste)/39 (grupo controle)	126/3090	NR	5 (grupo teste)/1 (grupo controle)	4

NA - Não aplicável; NR – Não referido

\* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson



**Tabela 1. (continuação)** Estudos que descrevem casos de ONMRB após extração dentária

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Via de administração BFF/ Fármaco	Duração da exposição aos BFF	Média/Intervalo de Idades	Nº pacientes grupo teste/grupo controle	Nº extrações grupo teste/grupo controle	Nº casos ONM	Níveis de evidência OCEBM *
Kato GF 2013	Retrospectivo	IV/ Zoledronato e pamidronato	5 meses (zoledronato); 13 meses (pamidronato)	62,2 (43-83)	20/NA	62/NA	4	--
Migliorati CA 2013	Coorte (prospetivo)	IV e Oral	60 meses	64 (32-92)	53/39	NR	1 no grupo teste, BFF IV (2%)	3
Mozzati M 2013	RCT	Oral/ Alendronato	> 24 meses	52-79	334/366	620/860	0	2
Taylor T 2013	Série de Casos	IV e Oral	NR	NR	225/NA	NR	13 (8 BFF IV + 5 BFF Oral)	4
Scoletta M 2013	Prospetivo	IV/ Zoledronato; pamidronato ou ibandronato	> 2 meses	65,82	63/NA	202/NA	1	--
Vescovi P 2013	Série de casos	IV e Oral	17 e 53 meses	68,72	217/NA	589/NA	5 (0,85%)	4

NA- Não aplicável; NR – Não referido

\* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

**Tabela 2.** Estudos que descrevem casos de ONMRB após a colocação de implantes dentários

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Via de administração BFF/ Fármaco	Duração da exposição aos BFF	Média/Intervalo de Idades	Nº pacientes grupo teste/grupo controle	Nº implantes grupo teste/grupo controle	Estudos incluídos	Nº casos ONM	Níveis de evidência OCEBM *
Madrid C 2009	Revisão sistemática	IV e Oral	NA	NA	NA	NA	3 estudos retrospectivos e 1 prospectivo; 6 <i>guidelines</i>	0	1
Chadha GK 2013	Revisão sistemática	IV e Oral	NA	NA	NA	NA	10 relatos de casos; 3 séries de casos	54	1
López-Cedrón JL 2013	Série de Casos	Oral/ Alendronato; risedronato ou ibandronato	5 anos (aprox)	66	9/NA	57/NA	NA	9	4
Tam Y 2013	Série de Casos	IV/ Zoledronato, Oral/ Alendronato ou ambos	3,2 anos (aprox)	71.8 +- 6.5	6/NA	NR	NA	6	4
Kwon TG 2014	Série de Casos	IV e Oral	60,5 +- 30,1 meses	67,6	19/NA	NR	NA	19	4

NA- Não aplicável; NR – Não referido

\* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

**Tabela 3.** Artigos que avaliam o sucesso da colocação de implantes dentários

<b>Autor/Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Via de administração BFF/ Fármaco</b>	<b>Duração da exposição aos BFF</b>	<b>Média/Intervalo de Idades</b>	<b>Nº pacientes grupo teste/grupo controle</b>	<b>Nº implantes grupo teste/grupo controle</b>	<b>Taxa de sucesso grupo teste/grupo controle</b>	<b>Nº casos ONM</b>	<b>Níveis de evidência OCEBM *</b>
Fugazzotto PA 2007	Série de casos	Oral/ Alendronato ou risedronato	3,3 anos	51-83	61/NA	169/NA	Sem falha de implantes	1	4
Bell M 2008	Retrospectivo	Oral	6 meses a 5 anos	67,4	42/NR	100/734	95%/96,5%	0	--
Goss A 2010	Série de casos	Oral/ Alendronato ou risedronato	5,2 anos (casos de ONM)	65,7 (casos de ONM)	16000/NA	28000/NA	99,9%/NA	7	4
Koka S 2010	Retrospectivo	Oral	>60 meses	71	55/82	121/166	99,17%/98,19%	0	--
Ata-Ali J 2014	Revisão sistemática e Meta-análise	Oral e IV	NA	NA	NA	NA	Entre 66,7 e 100%/ 95,7 e 100%	6 (Não avaliado em todos estudos incluídos)	1

NA- Não aplicável; NR – Não referido

\* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

## **Discussão**

### **I. Extrações dentárias**

#### **Extração dentária como fator de risco**

Desde que os primeiros casos de ONMRB foram reportados em 2003, as extrações dentárias têm sido descritas como um dos principais fatores de risco associado com a osteonecrose em pacientes a receber tratamentos com agentes anti-reabsortivos. (Migliorati, et al., 2013)

As recomendações atuais sugerem que procedimentos que envolvam lesão direta do osso devem ser evitados em pacientes oncológicos a receber BFF IV ou terapêutica anti-angiogénica. Para o grupo de pacientes a fazer terapêutica anti-reabsortiva para a osteoporose a cirurgia dentoalveolar não aparenta ser contraindicada. (Ruggiero, et al., 2014)

No entanto, evitar extrações dentárias poderá ser problemático em casos onde se mantém um processo infeccioso bacteriano. (Yamazaki, et al., 2012) Tratamentos de longa duração com antibióticos e reabilitações dentárias complexas podem não ser uma opção viável para pacientes a receber BFF. (Vescovi, et al., 2013) Assim, o risco de desenvolvimento de ONM apresenta-se como um dilema para os clínicos quando se encontram perante pacientes sob terapêutica com BFF e que necessitam da realização de extração dentária. (Migliorati, et al., 2013) O conhecimento desse risco permite que este seja tido em conta aquando a ponderação entre a extração ou a restauração de dentes severamente comprometidos.

Vários estudos têm vindo a identificar a extração dentária como um fator de risco para o desenvolvimento de ONMRM, uma vez que é um evento comum a muitos pacientes com estas lesões. É exemplo disso o estudo do tipo caso-controlo realizado por Kyrgidis et al. onde foram incluídos pacientes com cancro da mama sob terapêutica com zoledronato e no qual se verificou que o número de casos com história de extração dentárias apresentava uma diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo de controlo, com um aumento de risco em 16 vezes associado à extração dentária. O número de casos de ONM com história de extração dentária correspondia a 50% destes, comparado com 7,5% dos controlos (pacientes sem ONM). (Kyrgidis, et al., 2008) Resultados semelhantes foram obtidos por Vahtsevano et al., também numa população de pacientes oncológicos a receber BFF IV, onde o risco relativo para o desenvolvimento de

ONM foi calculado em 18 vezes superior em pacientes sujeitos a extração dentária, com 57,5% dos casos de ONM com história de extração dentária. (Vahtsevanos, et al., 2009) Estes estudos validam assim a extração dentária como fator de risco para o desenvolvimento de ONM em pacientes oncológicos a receber BFF IV.

Também outros estudos apoiam a hipótese do trauma dento-alveolar enquanto fator desencadeador. É o caso do estudo retrospectivo conduzido por Kos et al., no qual concluíram que a maioria dos casos de ONMRM se desenvolveram após trauma dento-alveolar, cirurgia oral eletiva ou extração dentária. (Kos, et al., 2010)

Por sua vez, e no que diz respeito à incidência, num coorte retrospectivo onde foram analisados os registos de pacientes que foram sujeitos a extrações dentárias, verificou-se uma incidência cumulativa de ONMRB de 3,9% para pacientes em BFF IV e via oral. (Yamazaki, et al., 2012) O estudo por Vescovi et al., onde são descritos casos pacientes com BFF IV e orais submetidos a extrações dentárias, apresentou uma incidência de ONMRM de cerca de 0,85%. (Vescovi, et al., 2013) Saia et al., reportou 5 casos de ONMRM após extração dentária de entre 60 pacientes (8,3%) a receber BFF IV ou orais. (Saia, et al., 2010)

A incidência de ONM em pacientes com prescrição de BFF orais para o tratamento de osteoporose varia de 1,04 a 69 por 100000 pacientes-ano e quando tratados com BFF IV a incidência varia entre 0 a 90 por 100000 pacientes-ano. Por outro lado, a incidência de ONM associada a pacientes oncológicos a receber BFF IV varia entre 0 a 12222 por 100000 pessoas-ano. (Khan, et al., 2015)

Assim, não só a história de extração dentária poderá ter influência no desenvolvimento de osteonecrose, como parece também existir uma associação com outros fatores de risco para a ONMRM após extração dentária, como o tipo de BFF e a duração de exposição aos mesmos. No estudo por Yamazaki et al., a incidência de ONM demonstrou estar significativamente associada com o tipo de BFF ( $P=0,007$ ), sendo o risco relativo para a via de administração IV de 14,6 (IC 95%: 1,7-125,8) quando comparado com BFF orais. (Yamazaki, et al., 2012) Também no estudo por Taylor et al., a análise dos resultados revelou uma elevada diferença significativa para o desenvolvimento de ONMRB entre os pacientes em BFF IV e aqueles em BFF orais. (Taylor, et al., 2013) No entanto, dentro dos BFF IV existem diferenças no que diz respeito ao risco para o desenvolvimento de ONM. No estudo por Vahtsevano et al., que incluiu 1621 pacientes com cancro da mama, da próstata ou mieloma múltiplo sob terapêutica com BFF IV, foi comparado a potência para indução de ONM entre o

ibandronato e o zoledronato. A complicação parece estar mais associada ao zoledronato, havendo um risco 15 vezes superior associado aos pacientes que já tinham recebido zoledronato. Por outro lado, ter recebido ibandronato esteve associado com uma redução do risco em 92%. (Vahtsevanos, et al., 2009)

Os casos de ONMRM após extrações dentárias reportados pelos estudos de Migliorati et al., Saia et al. e Vescovi et al. foram todos associados a pacientes oncológicos a receber BFF IV por via IV. (Migliorati, et al., 2013) (Saia, et al., 2010) (Vescovi, et al., 2013)

No estudo por Taylor et al. em 2013, dos 225 pacientes incluídos a receber BFF para o tratamento de osteoporose, 9 recebiam uma infusão IV anual e destes, apenas num se verificou o desenvolvimento de ONM. Os autores verificaram um aumento da frequência de pacientes a receber estas infusões IV nos últimos meses do estudo, tendo associado este aumento com o facto de esta via de administração reduzir a irritação orofaríngea e ser menos dependente da colaboração dos pacientes. Cinco dos 13 casos de ONM reportados foram associados a BFF orais, 4 dos quais prescritos para o tratamento da osteoporose. A incidência de ONMRM para os pacientes com BFF orais foi considerada relativamente elevada, com 5 dos 202 pacientes a desenvolverem este tipo de lesões (2,5%) No entanto estes pacientes além de tomarem BFF orais apresentavam outros fatores de risco: duração do tratamento superior a três anos e medicação com corticosteroides. Assim sendo, os resultados deste estudo vão de acordo com outros que demonstram uma correlação entre a incidência de ONMRM e a duração da terapia com BFF. No que diz respeito ao uso de corticosteroides foi encontrada também uma correlação positiva com ONMRM ( $P=0,003$ ) (Taylor, et al., 2013)

No que diz respeito à duração do tratamento com BFF, a AAOMS afirma que, independentemente da indicação da terapia com fármacos anti-reabsortivos, a duração constitui um fator de risco para o desenvolvimento de ONM. Afirma ainda que a prevalência de ONM em pacientes com osteoporose a tomar BFF orais aumenta com o tempo (Ruggiero, et al., 2014) O estudo por Vahtsevano et al., demonstrou que quanto maior o tempo de administração de zoledronato, maior a probabilidade de desenvolver esta complicação. Concluíram ainda que por cada dose administrada a probabilidade de ONM duplica e que este efeito é independente do total de doses administradas por cada paciente. (Vahtsevanos, et al., 2009)

Quanto à toma de outra medicação para além da terapêutica anti-reabsortiva, o uso concomitante de corticosteroides tem sido documentado como responsável pelo

aumento da incidência de ONMRM, ainda que alguns estudos não suportem esta teoria. (Taylor, et al., 2013) Novos casos têm também sido reportados associados com agentes antiangiogênicos, como a bevacizumab e o sunitinib. (Migliorati, et al., 2013)

Outra variável a ter em conta é motivo pelo qual é realizada a extração dentária. Da análise dos resultados do estudo por Kato et al., verificou-se uma diferença no tempo de cicatrização entre as exodontias realizadas devido a lesão de cárie e aquelas devido a doença periodontal. Mais ainda, os autores confirmaram que a doença periodontal aumenta o tempo de cicatrização após exodontia (OR 15,22; IC 95% 1,73-133,66, p=0,01). Ou seja, verificaram que extrações dentárias devido a doença periodontal necessitam de maior tempo para cicatrização e, conseqüentemente poderão estar mais suscetível à infecção por agentes patogênicos orais. (Kato, et al., 2013)

No estudo realizado em animais por Kobayashi et al., os resultados mostraram um atraso significativo na cicatrização da mucosa do alvéolo pós-extracional no grupo experimental tratado com zoledronato. (Kobayashi, et al., 2010) Estes resultados são apoiados pelos obtidos num coorte prospetivo onde foram incluídos pacientes com necessidade de realização de extração dentária e onde foi avaliado o tempo de cicatrização. Os resultados deste estudo demonstram que a cicatrização após extração dentária se encontram atrasada em pacientes expostos a BFF pelas vias IV e oral. (Migliorati, et al., 2013) No entanto, permanece por determinar se este atraso na cicatrização da mucosa equivale a um aumento do risco de desenvolvimento de osteonecrose.

Tendo em conta o número alargado de possíveis variáveis associadas com o desenvolvimento de ONMRM, a atribuição de causa às extrações dentárias enquanto fator desencadeador tem que ser confirmada por estudos com grupos de controlo adequados, os quais devem assemelhar-se o mais possível aos grupos de teste. Tendo em conta a baixa incidência desta entidade patológica, a realização de estudos do tipo caso-controlo com um bom desenho de estudo e critérios corretamente definidos, poderão permitir uma estabelecer uma melhor avaliação do risco associado às extrações dentárias.

### **Técnicas cirúrgicas e protocolos propostos**

Em casos em que se revela mandatório a realização de extração, esta deve ser realizada com o mínimo de dano ao osso ou de exposição do mesmo. (Regev E, 2008)

Têm sido propostas na literatura várias técnicas com o objetivo de minimizar o risco de desenvolvimento de lesões de osteonecrose após extrações dentárias.

A influência da cobertura mucoperióstea do alvéolo pós-extracional foi testada em ratas tratadas com alendronato no estudo por Abtahi et al. Foram encontradas lesões do tipo ONM em todos os animais nos quais não foi realizado retalho, ao contrário do que se verificou no grupo experimental onde as extrações foram realizadas com recurso a retalho mucoperiósteo. (Abtahi, et al., 2013) Apesar destes resultados, o estudo clínico realizado em 2013 por Mozzati et al. não apoia os mesmos. Neste último foi testada a eficácia e a segurança de dois protocolos diferentes para extração dentária em pacientes a tomar BFF via oral (alendronato). Ambos foram realizados sob profilaxia antibiótica, diferindo um do outro pela realização ou não de um retalho mucoperiósteo de forma a permitir uma cicatrização por primeira ou segunda intenção, respetivamente. Uma vez que nenhum dos protocolos causou ONM, os autores sugerem a adoção de uma abordagem sem retalho, sendo esta mais confortável para o paciente. (Mozzati, et al., 2013)

Protocolos cirúrgicos que favorecem tanto o processo de cicatrização óssea quanto da mucosa, ao mesmo tempo que limitam o dano cirúrgico a níveis mínimos, devem ser adotados para pacientes que estão em tratamento sob BFF IV. Com base neste conceito, no estudo de Mozzati et al. (2012) foi utilizado plasma rico em fatores de crescimento (PRFC) no protocolo de extrações em pacientes sob terapêutica com BFF IV. A colocação de PRFC nos alvéolos dentários é baseada na sua contribuição para a aceleração do processo de cicatrização e para a promoção da angiogénese. A taxa de sucesso do procedimento no grupo de estudo foi de 100%, ao contrário do grupo de controlo (sem PRFC) onde foram observados 5 casos de ONMRM na mandíbula. (Mozzati, et al., 2012) No estudo prospetivo de Scoletta et al. também os alvéolos pós-extracionais foram preenchidos com PRFC, no entanto um dos 63 pacientes envolvidos neste estudo desenvolveu ONMRM. (Scoletta, et al., 2013)

Com o objetivo de evitar a infeção do alvéolo, minimizando a carga bacteriana oral e evitando a infeção local, Lodi G et al. estabeleceram um protocolo preventivo que aplicaram num estudo prospetivo em pacientes em terapêutica com BFF IV. O protocolo compreendia uma fase pré-extracional com bochechos de clorhexidina a 0,2%, sessão de higiene oral profissional e o início da toma de antibiótico 3 dias antes do procedimento cirúrgico com duração de 17 dias. As extrações foram realizadas com recurso a retalho mucoperiósteo e posterior encerramento por primeira intenção. Deste estudo não resultou



nenhum caso de ONMRM. (Lodi, et al., 2010) Tratando-se de um estudo sem grupo de controlo e com uma amostra pequena, as relações que se podem retirar dos resultados obtidos são limitadas. A administração de antibiótico de longo prazo aplicada neste estudo foi alvo de crítica num outro por Ferlito et al., onde foi proposto um protocolo preventivo que incluía uma profilaxia antibiótica com início 2 dias antes e continuada apenas 5 dias após a extração. Instrumentos piezoelétricos foram utilizados para remover o osso alveolar adjacente antes da sutura do retalho. (Ferlito, et al., 2011)

O efeito bioestimulatório da terapia de laser de baixo nível (LLLT) tem sido avaliada por diversos autores, incluindo em casos de extração dentária em pacientes com terapêutica com BFF. Têm sido reportados fenómenos como uma cicatrização mais rápida e aumento dos fibroblastos, síntese de colagénio e estimulação da osteogénese, diferenciação de células ósseas e mecanismos de reparação óssea, aumento do fluxo sanguíneo, estimulação de células endoteliais e redução de dor. No estudo por Vescovi et al., os pacientes receberam LLLT durante um minuto e repetido 5 vezes, tendo sido usado no alvéolo pós extracional 1 vez por semana e repetido 6 vezes. Das 589 extrações realizadas, foi observada uma exposição óssea mínima após 5 extrações, todas elas realizadas em pacientes oncológicos. (Vescovi, et al., 2013)

Regev et al. propuseram uma técnica alternativa que visa evitar a exposição óssea e o possível efeito adverso dos BFF sobre os maxilares. Esta implica a colocação semanal de um elástico ortodôntico em torno da porção cervical do dente, causando a progressiva destruição do ligamento periodontal e resultando num movimento extrusivo do dente. Utilizando este procedimento, os autores obtiveram sucesso na extração de 19 das 21 raízes tratadas e ausência de problemas de cicatrização em qualquer um dos casos. (Regev E, 2008) Esta técnica implica um tempo superior ao normal para a realização da extração, assim como uma boa cooperação por parte do paciente.

Apesar destas e outras abordagens terem sido propostas ainda não existe um consenso no que diz respeito a qual a melhor abordagem que deve ser tomada perante um paciente sob terapêutica com BFF e com um dente com indicação para extração e sem indicação para outro tratamento restaurador. Além do mais, os protocolos supramencionados devem ser considerados preliminares até ser assegurada a sua eficácia e segurança em ensaios clínicos aleatorizados e controlados.

### **Estratégias de prevenção**

A descontinuação da terapia com BFF (*drug holiday*) antes de procedimentos dentários invasivos como a extração dentária tem vindo a ser debatida. Segundo as recomendações da AAOMS, em pacientes de elevado risco sob terapêutica anti-reabsortiva para o tratamento de osteoporose ou osteopenia é prudente a estratégia de paragem da medicação durante 2 meses. São neste caso considerados de risco elevado os pacientes com uma exposição a BFF > 4 anos e aqueles com co-morbilidades como arterite reumatoide, exposição a glucocorticoides, diabetes e fumadores. Já nos pacientes oncológicos a receber terapêutica anti-reabsortiva mensalmente, o comité recomenda que as extrações dentárias sejam evitadas e que a descontinuação poderá ser considerada pelo oncologista no caso de haver desenvolvimento de ONM, até haver cicatrização dos tecidos moles. (Ruggiero, et al., 2014)

É sabido que os BFF se ligam fortemente à superfície de hidroxipatite, tendo como consequência a incorporação no osso e a sua permanência por um período de anos e, como tal, não existe evidência se fazer essa paragem da medicação antes ou depois da extração dentária poderá ajudar a prevenir a ONM. (Saia, et al., 2010) (Kato, et al., 2013) A influência da interrupção dos BFF foi calculada no estudo retrospectivo de Kato et al., no entanto nenhuma relação foi encontrada com a prevenção de ONM em pacientes em terapêutica com BFF por via IV. (Kato, et al., 2013) Os autores de um outro estudo, onde foram incluídos pacientes tanto a receber BFF IV como por via oral, propuseram a paragem dos BFF durante 1 mês após a extração dentária, com o objetivo da redução da sua acumulação no alvéolo. (Saia, et al., 2010) Não existe evidência científica de que a interrupção dos BFF possa promover uma melhor cicatrização do alvéolo e mais estudos são necessários no que toca a este assunto. (Kato, et al., 2013)

A importância do exame dentário tem sido enfatizada por diversos autores.

No caso-controlo por Kyrgidis et al., os participantes que durante o tratamento com zoledronato visitaram o seu médico dentista exibiram uma tendência para um menor risco de desenvolvimento de ONM, parecendo existir uma relação inversa entre a manutenção de cuidados dentários por rotina e os pacientes do grupo com ONM, tendo 73% de menor probabilidade de desenvolver ONM caso recebam esses cuidados (Kyrgidis, et al., 2008)

As recomendações pela ASBMR para pacientes oncológicos que necessitem de tratamento com BFF IV ou denosumab, sugerem que estes pacientes sejam sujeitos a um exame dentário abrangente, com análise radiográfica incluída, devendo este idealmente

ser realizado antes da iniciação da terapia anti-reabsortiva no sentido de identificar patologias dentárias antes do tratamento ser iniciado. Caso seja necessário um procedimento dentário invasivo, incluindo extrações dentárias ou implantes, estes devem idealmente ser também completados antes da iniciação da terapêutica anti-reabsortiva. Procedimentos não urgentes devem ser avaliados quanto à melhor altura para a sua realização, uma vez que pode ser apropriado terminar estes tratamentos antes de haver inibição dos osteoclastos ou poderá estar indicado o seu adiamento ou ainda o planeamento dos mesmos durante um período de *drug holiday*. (Khan, et al., 2015)

Por outro lado, para os pacientes prestes a iniciar terapêutica anti-reabsortiva para tratamento da osteoporose a AAOMS aconselha a que estes pacientes sejam informados sobre os potenciais riscos de ONMRM, sobre a importância da manutenção de uma saúde oral otimizada ao longo e após o período de tratamento e ainda a cerca do risco envolvido na não adoção de medidas dentárias preventivas. (Ruggiero, et al., 2014)

## **II. Implantes dentários**

A maioria dos casos de ONMRB estão associados a procedimentos dentários invasivos e a colocação de implantes dentários pela sua natureza inclui-se nesse tipo de procedimentos. (Chadha, et al., 2013) Sendo a colocação de implantes uma opção de reabilitação atual torna-se premente a avaliação do risco deste tratamento em pacientes sob terapêutica anti-reabsortiva.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão reporta casos de ONMRM em pacientes a tomar BFF orais. Como é o caso da série de casos por López-Cedrún et al. que compreende apenas casos de pacientes a fazer terapêutica com BFF orais, sendo o alendronato o mais frequentemente associado nos casos reportados. A duração média de exposição aos BFF nestes casos foi em média cerca de 5 anos. (López-Cedrún, et al., 2013) No estudo realizado por Kwon et al. a maioria dos casos de ONM verificou-se também em pacientes a tomar exclusivamente BFF orais. Por outro lado, dos 6 casos apresentados por Tam Y et al., apenas 2 estavam associados à toma exclusiva de BFF orais. (Tam, et al., 2014)

Da análise dos estudos incluídos na revisão por Madrid et al., os autores concluíram que a colocação de implantes pode ser considerada um procedimento seguro em pacientes a tomar BFF por via oral há menos de 5 anos, no que respeita à ocorrência de ONMRM. (Madrid & Sanz, 2009) A revisão por Chadha et al. revelou uma baixa taxa de ONMRB em pacientes com implantes dentários a tomar BFF quando comparado com outros procedimentos invasivos. A maioria dos estudos disponíveis aqui incluídos indicaram que a ocorrência de ONMRM era negligenciável se os BFF orais fossem tomadas por menos de 5 anos. (Chadha, et al., 2013)

As recomendações mais recentes pela AAOMS sugerem que a colocação de implantes dentários deve ser evitada em pacientes oncológicos a receber terapêutica anti-reabsortiva por via IV. Em pacientes a tomar BFF orais há mais de quatro anos ou há menos de 4 anos, mas com outros fatores de risco, recomendam que seja contactado o médico responsável pela prescrição dos BFF para considerar a descontinuação do fármaco durante 2 meses antes da realização de qualquer cirurgia oral. Nos pacientes a tomar BFF orais há menos de 4 anos e sem fatores de risco associados, não deve ser feita nenhuma alteração à medicação. (Ruggiero, et al., 2014)

No estudo por Kwon et al., em três dos casos apresentados, os implantes tinham sido colocados antes do início da terapêutica com BFF. Estes casos sugerem que o desenvolvimento das lesões de ONM foi espontâneo, ou seja, sem relação com o trauma

cirúrgico associado à colocação dos implantes. Onze dos dezanove casos de ONMRB descritos não apresentavam nenhuma relação com a inserção ou remoção dos implantes dentários. Nestes casos, não foi encontrado nenhum fator gatilho para o desenvolvimento das lesões relacionadas com os implantes, sugerindo que implantes já osteointegrados podem também desenvolver osteonecrose. (Kwon, et al., 2014)

No estudo de Goss et al., foram descritos 7 casos de ONMRM em pacientes a tomar BFF orais. Quatro destes pacientes apresentavam implantes colocados com sucesso antes de terem sido diagnosticados com osteoporose e lhes ter sido prescrito BFF orais. Só após o início da medicação alguns dos seus implantes falharam. Num destes casos o paciente era imunocomprometido e diabético. Os restantes três pacientes tomavam alendronato por um período superior a 3 anos, com uma média de 5,2 anos. (Goss, et al., 2010)

Se os BFF reduzem a remodelação óssea, é razoável assumir que estes fármacos possam ter influência na osteointegração dos implantes dentários. (Ata-Ali, et al., 2014) Pensa-se que a taxa de sucesso dos implantes dependa não só do uso de BFF, mas também do estado de saúde sistémico do paciente, assim como da quantidade, qualidade e capacidade de cicatrização do osso. (Chadha, et al., 2013)

No sentido de determinar os efeitos do alendronato na osteointegração, foi conduzido um estudo em animais que demonstrou que a administração de alendronato não afetou a osteointegração histológica dos implantes colocados em animais com um estado hormonal correspondente ao de uma mulher na pós-menopausa. (Tsetsenekou, et al., 2012) As taxas de sucesso de implantes verificadas nos estudos incluídos nesta revisão (ver tabela 3.) em pacientes a tomar BFF orais apoiam os resultados deste estudo em animais. (Fugazzotto, et al., 2007) (Bell & Bell, 2008) (Goss, et al., 2010) (Koka, et al., 2010)

No entanto, comparando os materiais e métodos utilizados nestes estudos, diferenças e limitações são notórias. No caso do estudo por Koka et al., foi realizada uma revisão retrospectiva dos registos médicos para a seleção de pacientes e daí foram retirados os dados relacionados com os pacientes incluídos e os detalhes relativos aos implantes. A sobrevivência de cada implante foi documentada pela sua presença ou ausência na cavidade oral e a falha de implante foi definida pela sua perda ou explantação. (Koka, et al., 2010) Num outro estudo retrospectivo por Bell & Bell, são descritos 5 casos de insucesso dos implantes, contudo os autores não mencionam quais os critérios utilizados. (Bell & Bell, 2008). A série de casos por Goss et al., foi conduzida através de um

questionário feito a médicos dentistas generalistas e especialistas que colocam implantes na Austrália, tendo sido estes depois contactados de forma a recolher informação sobre os casos de colocação de implante. Os 7 casos onde houve perda dos implantes foram descritos como sendo falhas nos implantes (Goss, et al., 2010) Assim, existe entre estes estudos heterogeneidade nos critérios de sucesso/insucesso dos implantes, para além de limitações na forma de recrutamento dos pacientes.

Ainda da análise dos estudos incluídos na revisão por Madrid et al., os autores concluíram que a toma de BFF orais não influenciava a taxa de sobrevivência dos implantes a curto prazo (1-4 anos). Ressalvam ainda que não existe informação disponível em estudos clínicos sobre se os *outcomes* dos implantes dentários serão afetados a longo prazo. (Madrid & Sanz, 2009)

A maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática por Chadka et al. com nível moderado de evidência revelaram que a osteoporose e o uso de BFF não têm efeito no sucesso da osteointegração e função dos implantes. Os artigos incluídos que dizem respeito a estudos em pacientes a tomar BFF orais apresentam taxas de sucesso entre os 86% e os 100%. Há no entanto que ter em conta que a duração da toma destes BFF antes da colocação dos implantes variou entre os 6 e os 192 meses, ou seja, por um período inferior a 2 anos. Contudo, estes resultados não são consensuais, uma vez que, outros 2 estudos retrospectivos incluídos na mesma revisão reportaram diferenças significativas nas taxas de sucesso dos implantes dentários entre casos e controlos. (Chadha, et al., 2013)

A revisão sistemática e meta-análise realizada por Ata-Ali et al. propôs saber qual o impacto da terapêutica com BFF na sobrevivência dos implantes dentários. Os resultados que obtiveram mostraram que a colocação de implantes em pacientes a fazer medicação com BFF não reduz a taxa de sucesso dos mesmos, visto que os resultados indicam que não existe evidência que estes tenham um impacto negativo na sobrevivência dos implantes. As taxas de sucesso nos casos dos artigos incluídos variaram entre 66,7% e 100%. Ainda assim, os autores reconhecem como uma das limitações do seu estudo o facto de terem aceite os critérios de sucesso e falha de implantes definidos por cada um dos autores dos estudos incluídos, admitindo que a definição dos resultados pode ter variado entre os estudos. (Ata-Ali, et al., 2014)

Por último, no processo de consentimento informado prévio à colocação de implantes em pacientes a tomar BFF deve ser mencionado a existência do risco de desenvolvimento de ONMRM e a possibilidade de falha do implante, ainda que ambos sejam reduzidos. (Chadha, et al., 2013)

### **III. Denosumab e risco de osteonecrose dos maxilares**

Recentemente, o denosumab, inibidor do RANKL, tem proporcionado um avanço no tratamento da osteoporose, do mieloma múltiplo e de metástases ósseas. O osso é um dos locais mais comuns para metástases associadas a cânceros avançados e estas metástases ósseas podem causar uma morbidade significativa devido a dor, fraturas patológicas, compressão da espinal medula, contribuindo também para a mortalidade. (Qi, et al., 2014)

Ainda que o denosumab tenha um perfil mais favorável de eventos adversos do que os BFF, como a menor probabilidade de toxicidade renal, o seu uso em oncologia tem vindo a ser debatido devido à sua associação com o desenvolvimento de ONM, um evento adverso que pode afetar negativamente a qualidade de vida do paciente. (Qi, et al., 2014) Assim, toma especial importância a determinação do risco de ONM relacionado com o denosumab.

Na análise sistemática realizada por Boquete-Castro et al., a qual incluiu um total de sete artigos, a incidência de ONM em pacientes em tratamento com denosumab variou entre 0 e 2%. (Boquete-Castro, et al., 2015) Resultados semelhantes foram obtidos por Peddi et al., na revisão sistemática e meta-análise, que visou avaliar a segurança e a eficácia do denosumab, com uma incidência de 1,8%. (Peddi, et al., 2013)

Numa meta-análise conduzida por Qui et al. onde foram incluídos 7 ensaios clínicos aleatorizados e controlados, foi determinada uma incidência de ONM de 1,7% (IC 95%: 0,9-3,1%) entre os pacientes a receber terapêutica com denosumab. Esta incidência revelou-se significativamente superior em pacientes com cancro da próstata (2,3%, IC 95%: 0,9-5,7%) em comparação com pacientes com outros tipos de cancro (1,4%, IC 95%: 0,8%-2,4%). Determinaram ainda que o risco de ONM estava significativamente aumentado com o tratamento com denosumab, com um risco relativo de 1,613 (IC 95%: 1,050-2,478, P=0,029). (Qi, et al., 2014) Na análise destes resultados deve ter-se em conta que diferenças potencialmente importantes podem existir entre os artigos incluídos, nomeadamente no que diz respeito ao tipo de tumor. Por outro lado, compreende uma amostra abrangente de 8963 pacientes e o risco relativo apresentado pode ser considerado significativo.

Alguns fatores aparentam estar associados com a ONM em pacientes a receber denosumab. Na revisão de Boquete-Castro et al., a extração dentária foi um desses fatores, com um intervalo entre 66 e 77%. Ainda com base nos mesmos artigos os autores não obtiveram dados no que diz respeito ao tratamento com implantes dentários e o

denosumab. (Boquete-Castro, et al., 2015). Também numa outra revisão a história de extração dentária é considerada um fator de risco, no entanto, esta é integrada num grupo que compreende não só a extração dentária como também má higiene oral e próteses dentárias. (Peddi, et al., 2013)

No que diz respeito ao risco ser comparável ao dos BFF, o estudo por Qui et al. encontrou um risco aumentado de desenvolver ONM no grupo com denosumab quando comparado com BFF (RR 1,481, IC 95%: 0,957-2,293, P=0,0078). Ao contrário dos BFF os efeitos anti-reabsortivos do desosumab são reversíveis e devem ser dissipados em cerca de 6 meses de paragem do fármaco. No entanto, não existem estudos que suportem ou refutem a estratégia de interrupção do denosumab como prevenção ou tratamento de ONMRM. (Ruggiero, et al., 2014)

Apesar da incidência citada na literatura de ONM associada ao denosumab ser baixa, esta está associada a um impacto major na qualidade de vida dos pacientes. Assim, os clínicos devem ter presente este potencial efeito adverso associado à toma de denosumab, devendo por isso manter uma atenta monitorização dos pacientes a receber este fármaco.



#### **IV. Vieses e Limitações:**

A definição de ONMRB adotada pela maioria dos artigos incluídos foi a proposta pela AAOMS em 2009. Na atualização de 2014 o conceito de osso exposto é alargado de forma a incluir neste os casos com presença de fístulas cutâneas ou mucosas que permitem a sondagem do osso. Assim, o número de casos poderá ter sido sub-reportado em alguns estudos.

De importante destacar que a maioria dos estudos nesta área e, consequentemente, dos estudos incluídos nesta revisão, são estudos com baixo nível de evidência, sendo grande parte séries de casos e estudos retrospectivos. Outras características destes estudos podem comprometer a interpretação dos seus dados e a capacidade de retirar conclusões dos mesmos, como seja o tamanho reduzido das amostras/populações, a falta de rigor na seleção dos grupos de controlo ou ausência dos mesmos e análise estatística insuficiente, nomeadamente para o controlo de possíveis variáveis.

## Conclusão

O risco de desenvolvimento de ONMRM é influenciado por diversos fatores, sendo a cirurgia dento-alveolar um deles.

Na decisão de avançar com uma extração dentária ou colocação de implantes dentários num paciente sob terapêutica com medicação anti-reabsortiva, devem ser ponderados possíveis fatores de risco inerentes à terapêutica como o tipo de medicação, a duração da exposição, mas também outros fatores que possam contribuir para o aumento do risco do desenvolvimento de lesões de ONM, como o caso da co medicação com corticosteroides.

A colocação de implantes está contra indicada em pacientes a receber BFF IV, em especial em pacientes oncológicos. A mesma é considerada segura no caso de pacientes a tomar BFF orais, exceção feita no caso de tomas com duração superior a 4 anos ou pacientes a tomar corticosteroides ou medicação anti-angiogénica, casos onde a ocorrência de casos de ONM é mais frequentemente associada.

A taxa de sobrevivência dos implantes não é influenciada pela toma de BFF orais.

Os pacientes com história de terapêutica anti-reabsortiva devem ser mantidos num regime de controlo periódico após a cirurgia de implantes.

Por sua vez, a realização de extrações dentárias deve ser evitada, e sempre que possível substituída por tratamentos dentários conservadores, em pacientes a receber tratamento com BFF IV, em especial em pacientes oncológicos, uma vez que são os pacientes com risco mais elevado para o desenvolvimento de ONM. Para os pacientes a tomar BFF para o tratamento da osteoporose, a extração dentária não está vedada, devendo no entanto ser realizada com uma técnica com o mínimo dano ósseo possível e prudentemente acompanhada de medidas preventivas para o controlo da infeção.

A otimização dos níveis de saúde oral contribuem para a diminuição do risco de ONMRM.

Estudos futuros controlados são necessários para um apuramento com maior precisão do risco de ONMRM associado à colocação de implantes e a extrações dentárias.

## Bibliografia

Abtahi J, Agholme F, Aspenberg P. Prevention of osteonecrosis of the jaw by mucoperiosteal coverage in a rat model. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 May;42(5):632-6.

Allen M, Burr D. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):61-70

Ata-Ali J, Ata-Ali F, Peñarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2014 Nov 19.

Badel T, Pavicin IS, Carek AJ, Rosin-Grget K, Grbesa D. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Coll Antropol*. 2013 Jun;37(2):645-51.

Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 May;66(5):1022-4.

Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Feb 2.

Chadha GK, Ahmadih A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol*. 2013 Aug;39(4):510-20.

Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jun;69(6):e1-4.

Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol*. 2007 Sep;78(9):1664-9

Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;68(2):337-43.

Kato GF, Lopes RN, Jaguar GC, Silva AP, Alves FA. Evaluation of socket healing in patients undergoing bisphosphonate therapy: experience of a single Institution. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jul 1;18(4):e650-6.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3-23.

Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Wang L, Matsumoto-Nakano M, Hata K, Yatani H, Yoneda T. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab.* 2010 Mar;28(2):165-75.

Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res.* 2010 Jul;54(3):108-11.

Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010 Jun;38(4):255-9.

Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2014 May;25(5):632-40.

Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, Patrikidou A, Triaridis S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4634-8.

Lewiecki E. Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs.* 2011 Apr 16;71(6):791-814.

Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jan;68(1):107-10.

López-Cedrún JL, Sanromán JF, García A, Peñarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, Diz P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Dec;51(8):874-9

Madrid C, Bouferrache K, Abarca M, Jaques B, Broome M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: how to manage cancer patients.. *Oral Oncol.* 2010 Jun;46(6):468-70.

Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20 Suppl 4:87-95.

Migliorati CA, Saunders D, Conlon MS, Ingstad HK, Vaagen P, Palazzolo MJ, Herlofson BB. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *J Am Dent Assoc*. 2013 Apr;144(4):406-14.

Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol*. 2012 Sep;48(9):817-21.

Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2013; May;24(5):1707-12.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011 Jun;39(4):272-7

Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013 Feb;39(1):97-104.

Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*. 2014 Apr;19(2):403-10.

Regev E, Lustmann J, Nashef R. Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jun;66(6):1157-61.

Ruggiero SL. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2013; Feb;25(1):11-20.

Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med*. 2009; 60(85-96).

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial

Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*. 2009 Dec;35(3):119-30.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938-56.

Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, Ferronato G, Nocini PF, Bedogni A. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Apr;68(4):797-804.

Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, Scully C, Mozzati M. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jun;71(6):994-9.

Siddiqi A, Payne A, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108 (3): e1-8.

Sigua-Rodriguez EA, da Costa Ribeiro R, de Brito AC, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Int J Dent*. 2014; 2014:192320.

Sutton EE, Riche DM. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Pharmacother*. 2012 Jul-Aug;46(7-8):1000-9.

Tam Y, Kar K, Nowzari H, Cha HS, Ahn KM. Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates--a presentation of six consecutive cases. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014 Oct;16(5):751-61.

Taylor T, Bryant C, Popat S. A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King's College Hospital.. *Br Dent J*. 2013 Apr;214(7):E18.

Tsetsenekou E, Papadopoulos T, Kalyvas D, Papaioannou N, Tangl S, Watzek G. The influence of alendronate on osseointegration of nanotreated dental implants in New Zealand rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Jun;23(6):659-66.

Uyenne J, Calhoun, C, Le A. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am*. 2014 Apr;58(2):369-84.

Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, et al. Longitudinal cohort study

of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5356-62.

Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, Nammour S. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jul 1;18(4):e680-5

Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Nov;41(11):1397-403.